

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 D 233/16⑯ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 31/415

DEUTSCHES PATENTAMT**DE 28 06 811 A 1**

⑪

Offenlegungsschrift 28 06 811

⑫

Aktenzeichen:

P 28 06 811.3

⑬

Anmeldetag:

17. 2. 78

⑭

Offenlegungstag:

23. 8. 79

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

㉓

Bezeichnung:

Neue substituierte 2-Phenyliminoimidazolidine, deren
Säureadditionssalze, diese enthaltene Arzneimittel und Verfahren zur
Herstellung derselben

㉔

Anmelder:

C.H. Boehringer Sohn, 6507 Ingelheim

㉕

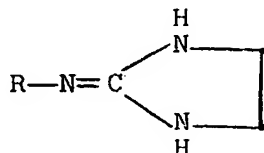
Erfinder:

Stähle, Helmut, Dr.; Köppe, Herbert, Dr.; Kummer, Werner, Dr.;
6507 Ingelheim; Hoefke, Wolfgang, Dr., 6501 Budenheim;
Pichler, Ludwig, Dr., Wien

DE 28 06 811 A 1

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Substituierte 2-Phenylimino-imidazolidine der allgemeinen Formel

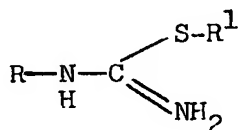


I

worin R einen 2,6-Dichlor-4-hydroxymethylphenyl-, 2-Chlor-4-methyl-5-aminophenyl-, 2,5-Dichlor-4-methyl-phenyl-, 2-Chlor-4-methyl-5-nitrophenyl, 2,3-Dichlor-4-methyl-phenyl-, 2-Chlor-4-methyl-6-nitrophenyl-, 2-Chlor-4-methyl-6-aminophenyl-, 2,4,6-Trifluorphenyl-, Tetrafluorphenyl- oder 3-Brom-4-fluorphenylrest bedeutet, sowie deren Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung von substituierten 2-Phenyliminoimidazolidinen der allgemeinen Formel I und von deren Säureadditionssalzen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



I

worin R die oben genannte Bedeutung hat und R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder deren Säureadditionssalze mit Äthylendiamin oder dessen Säureadditionssalzen umsetzt, oder

- b) zwecks Herstellung der durch Nitrogruppen substituierten

909834/0249

BAD ORIGINAL

2-Phenylimino-imidazolidine der allgemeinen Formel I 2-(2-Chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin nitriert und die isomeren Nitrierungsprodukte trennt; oder

c) zwecks Herstellung der durch Aminogruppen substituierten 2-Phenyliminoimidazolidine der allgemeinen Formel I die entsprechenden nitrosubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel I reduziert; oder

d) zwecks Herstellung von 2-(2,3-Dichlor-4-methylphenyl-imino)- oder 2-(2,5-Dichlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin 2-(2-Chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin chloriert und die isomeren Chlorierungsprodukte auftrennt; und daß man gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt.

3. Pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze nach Anspruch I enthalten.
4. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren Säureadditionssalzen bei der Bekämpfung des Bluthochdrucks.

2806811

Case 1/596
Dr. Cr/Is

3

C.H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM AM RHEIN
=====

Neue substituierte 2-Phenylimino-imidazolidine,
deren Säureadditionssalze, diese enthaltene Arznei-
mittel und Verfahren zur Herstellung derselben

909834/0249

2-Phenylimino-imidazolidine beanspruchen wegen ihrer hervorragenden pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften seit langem ein starkes Interesse. Verbindungen dieses Typs sind daher in der Literatur vielfach beschrieben worden und z.B. in den belgischen Patentschriften Nr. 623 305, 653 933, 687 656, 687 657 und 705 944 offenbart. In diesen Schrifttumstellen sind auch die wesentlichen Verfahren zur Herstellung von 2-Phenylimino-imidazolidinen angegeben.

Gegenstand der Erfindung sind neue substituierte 2-Phenylimino-imidazolidine der allgemeinen Formel



worin R einen 2,6-Dichlor-4-hydroxymethylphenyl-, 2-Chlor-4-methyl-5-aminophenyl-, 2,5-Dichlor-4-methylphenyl-, 2-Chlor-4-methyl-5-nitrophenyl-, 2,3-Dichlor-4-methylphenyl-, 2-Chlor-4-methyl-6-nitrophenyl-, 2-Chlor-4-methyl-6-aminophenyl-, 2,4,6-Trifluorphenyl-, Tetrafluorphenyl- oder 3-Brom-4-fluorphenylrest bedeutet, sowie deren Säureadditionssalze mit wertvollen therapeutischen Eigenschaften.

Die Herstellung der neuen Verbindungen erfolgt nach einem der folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R die oben genannte Bedeutung besitzt und R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder deren Säureadditionssalze mit Äthylendiamin oder

dessen Säureadditionssalzen.

Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen 100 und 250°C. Als Lösungsmittel können polare protische, polare aprotische oder unpolare verwendet werden. Die Umsetzung kann aber auch ohne Anwendung von Lösungsmitteln bei erhöhter Temperatur erfolgen. Die Reaktionszeit schwankt zwischen einigen Minuten und mehreren Stunden.

b) Die Herstellung der durch Nitrogruppen substituierten 2-Phenylimino-imidazolidine der allgemeinen Formel I geschieht durch Nitrierung von 2-(2-Chlor-4-methyl-phenylimino)-imidazolidin und Trennung der isomeren Produkte.

c) Die Herstellung der durch Aminogruppen substituierten 2-Phenylimino-imidazolidine der allgemeinen Formel I kann auch durch Reduktion der nach Verfahren a) oder b) erhaltenen Nitrophenylderivate der allgemeinen Formel I erfolgen.

d) Das 2-(2,3-Dichlor-4-methylphenylimino)- und das 2-(2,5-Dichlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin der Formel I können außer nach Verfahren a) auch durch Chlorierung von 2-(2-Chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin und Trennung der Isomeren hergestellt werden.

Die Chlorierung kann in besonders eleganter Weise durch Einwirkung von Salzsäure in Gegenwart eines Oxydationsmittels, z.B. H_2O_2 , erfolgen.

Die für die Verfahren a), b) und d) benötigten Ausgangsverbindungen sind z. B. in den belgischen Patenten Nr. 623 305, 687 657 und 705 944 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoff-

- 6 -

säure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Äthanphosphonsäure, 8-Chlorthophyllin und dergl.

Die neuen Verbindungen sowie deren Säureadditionssalze der allgemeinen Formel I haben wertvolle therapeutische insbesondere blutdrucksenkende Eigenschaften und können daher bei der Behandlung der verschiedenen Erscheinungsformen der Hypertonie Anwendung finden. Verbindungen der allgemeinen Formel I können enteral oder auch parenteral angewandt werden. Die Dosierung liegt bei 0,05 bis 30 mg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg.

Die blutdrucksenkende Wirkung wurde an Kaninchen in Urethannarkose bestimmt. Die Messung des Blutdrucks erfolgt blutig an der arteria carotis mittels eines Quecksilbermanometers.

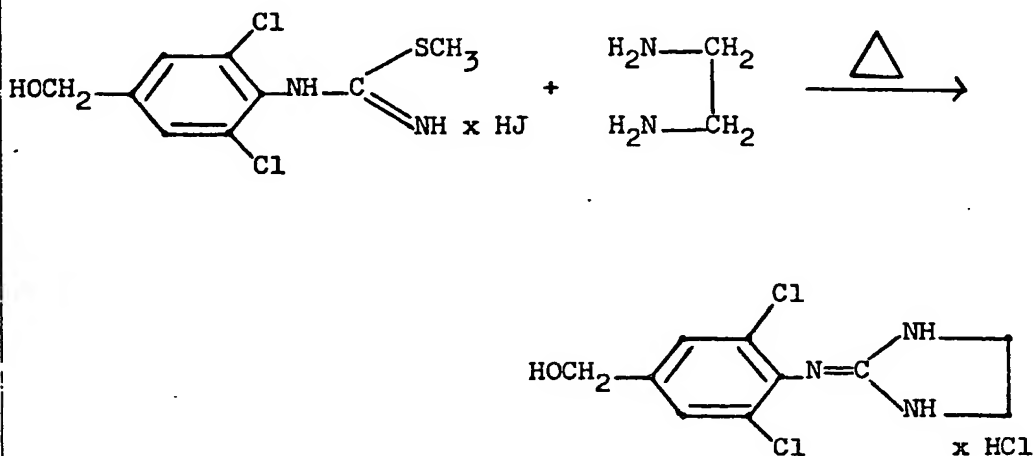
Die Verbindungen der Formel I bzw. ihre Säureadditionssalze können auch mit andersartigen Wirkstoffen zum Einsatz gelangen. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen oder Pulver; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung Anwendung finden.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

- 7 -

Beispiel 1

2-(2,6-Dichlor-4-hydroxymethyl-phenylimino)-imidazolidin-hydrochlorid



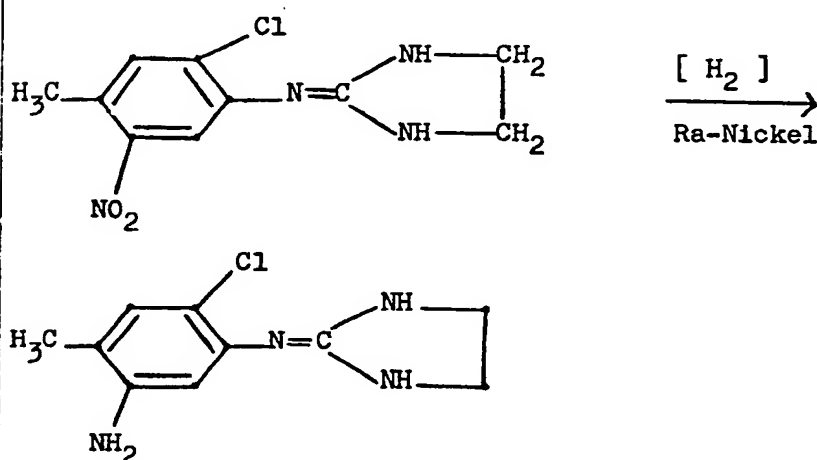
7,85 g 2-(2,6-Dichlor-4-hydroxymethylphenyl)-S-methyl-isothiuronium-jodid (0,02 Mol) werden in 20 ml n-Butanol mit 2 ml Äthylen-diamin 10 Stunden am Rückfluß gekocht und dann das organische Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird sodann in Methanol gelöst, mit Aktivkohle gereinigt, filtriert und mit 50 % iger KOH unter Zugabe von Eis versetzt. Die freie Base wird nach Isolation und Trocknung in absolutem CH_3OH aufgenommen, mit ätherischer Salzsäure kongosauer gestellt und das Hydrochlorid mit Äther gefällt. Nach Isolation und Trocknung erhält man eine Ausbeute von 2,4 g entsprechend 40,5 % der Theorie; Fp.: 238°C , R_F -Wert 0,5 im Fließmittel: Benzol 50, Dioxan 40, Äthanol 5, konz. NH_4OH 5; Träger: Kieselgel G; Detektor: Kaliumjodplatinat.

Die Ausgangsverbindung wird synthetisiert, indem man p-Aminobenzoesäure chloriert, die 3,5-Dichlor-4-aminobenzoesäure mit Lithium-aluminiumhydrid reduziert, das Amin mit Thiocyanat zum Thioharnstoff umsetzt und diesen mit Methyljodid methyliert.

- 8 -

Beispiel 2

2-(5-Amino-2-chlor-4-methyl-phenyl-imino)-imidazolidin-base

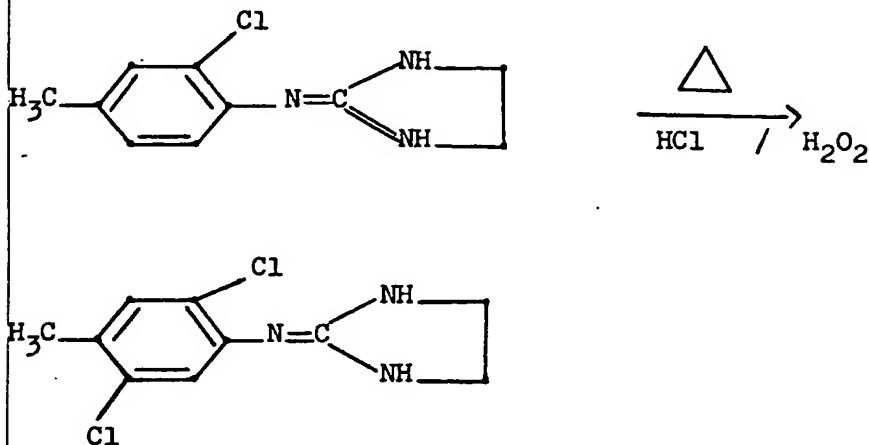


25,4 g 2-(2-Chlor-4-methyl-5-nitro-phenylimino)-imidazolidin-base (0,10 Mol) werden im Schüttelautoklaven unter Normaldruck bei 25 bis 30°C unter Zusatz von Ra-Nickel im Lösungsmittelgemisch CH₃OH/Tetrahydrofuran (1 : 1) bis zur theoretischen H₂-Aufnahme hydriert. Hierauf wird der Katalysator abgesaugt und die organische Phase im Vakuum zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in 2- N HCl gelöst und die Lösung mit Äther extrahiert. Die Äther-extrakte verwirft man. Nun alkalisiert man fraktioniert aufsteigend mit 2 N NaOH und extrahiert mit Äther. Die einheitlichen Fraktionen vereint man, trocknet über MgSO₄ und zieht nach Filtration den Äther im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ab. Es ergibt sich eine Ausbeute von 6,85 g entsprechend 30,5 % der Theorie, Fp.: 155-157°C, R_F-Wert 0,70 im Fließmittel Essigester 70, Isopropanol 50, konz. NH₄OH 20; Träger: Kieselgel G; Detektor UV-Licht, Kaliumjodplatinat.

- 9 -

Beispiel 3

2-(2,5-Dichlor-4-methylphenyl-imino)-imidazolidin-base



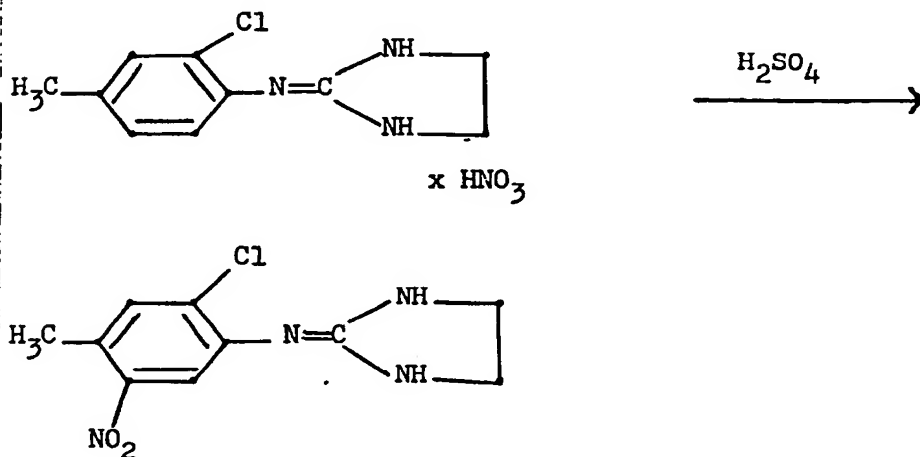
6,08 g 2-(2-Chlor-4-methyl-phenyl-imino)-imidazolidin-base (0,029 Mol) löst man in 50 ml konz. HCl, fügt 200 mg FeCl₃ zu und erwärmt unter kräftigem Rühren auf 45°C. Nun tropft man langsam 3 ml H₂O₂ (30 %) hinzu. Hierbei steigt die Reaktionstemperatur auf maximal 70°C. Sobald ein Temperaturabfall auf 40°C vorliegt, ist die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird mit Eis versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte verwirft man. Hierauf wird die Reaktionslösung mit 2 N NaOH aufsteigend fraktioniert alkalisiert und fraktioniert mit Äther extrahiert. Die einheitlichen Fraktionen vereint man und trocknet mit MgSO₄. Die Filtration wird der Äther im Vakuum eingedampft. Nach der Trocknung erhält man eine Ausbeute von 0,45 g entsprechend 6,35 % der Theorie; Fp.: 190 - 191°C, R_F-Wert 0,6 im Fließmittel: Benzol 50, Dioxan 40, Äthanol 5, konz. NH₄OH 5; Träger: Kieselgel G; Detektor Kaliumjodplatinat.

909834/0249

- 10 -

Beispiel 4

2-(2-Chlor-4-methyl-5-nitrophenyl-imino)-imidazolidin-base

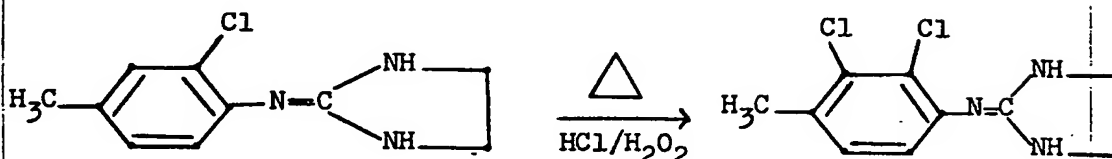


6,4 g 2-(2-Chlor-4-methyl-phenylimino)-imidazolidin-nitrat (0,0234 Mol) werden unter guter Rührung und gelinder Kühlung langsam innerhalb 1/4 Stunde bei 20°C zu 10 ml konz. H_2SO_4 gegeben. Die dickflüssige Reaktionsmischung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur reagieren gelassen. Anschließend wird Eis zugesetzt, filtriert und die Rohbase aus Methanol umkristallisiert. Nach der Trocknung erhält man eine Ausbeute von 2 g entsprechend 33,5 % der Theorie; Fp.: 198 - 201°C; R_F -Wert 0,7; im Fließmittel Benzol 50, Dioxan 40, Äthanol 5, konz. NH_4OH ; Träger: Kieselgel G; Sichtbarmachung UV-Licht und Kaliumjodplatinat.

909834/0249

Beispiel 5

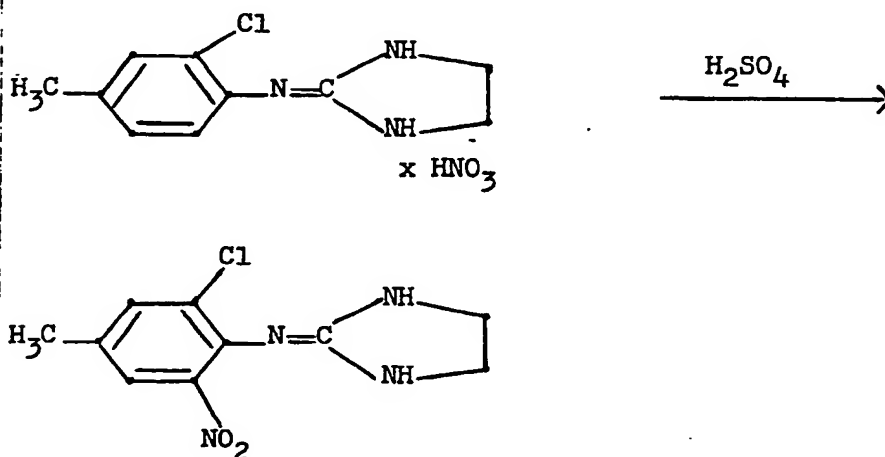
2-(2,3-Dichlor-4-methyl-phenyl-imino)-imidazolidin-base



60,8 g 2-(2-Chlor-4-methyl-phenyl-imino)-imidazolidin-base (0,29 Mol) löst man in 280 ml konz. HCl . Man erwärmt auf 45°C und tropft unter kräftigem Rühren innerhalb einer halben Stunde 35,5 ml H_2O_2 (30 %ig) zu. Hierbei steigt die Reaktionstemperatur auf max. 60°C . Das Reaktionsgemisch wird dann noch 1 Stunde bei 60°C belassen. Nach dem Dünnschichtchromatogramm enthält das Reaktionsgemisch 4 neue Reaktionsprodukte neben dem Ausgangsprodukt. Die Isolierung aller Substanzen, durch mehrfache, fraktionierte Extraktion bei aufsteigenden pH-Werten (durch portionsweise Zugabe von 2 N NaOH) mit Äther und Reinigung durch Säulenchromatographie ergab unter anderem 0,40 g entsprechend 0,6 % der Theorie 2-(2,3-Dichlor-4-methyl-phenyl-imino)-imidazolidin-base
Fp.: $158 - 162^\circ\text{C}$, R_F -Wert 0,1 im Fließmittel Methanol 20, Aceton 10, Chloroform 50, Träger: Kieselgel, Sichtbarmachung UV-Licht; Kaliumjodplatinat.

Beispiel 6

2-(2-Chlor-4-methyl-6-nitro-phenyl-imino)-imidazolidin-base.

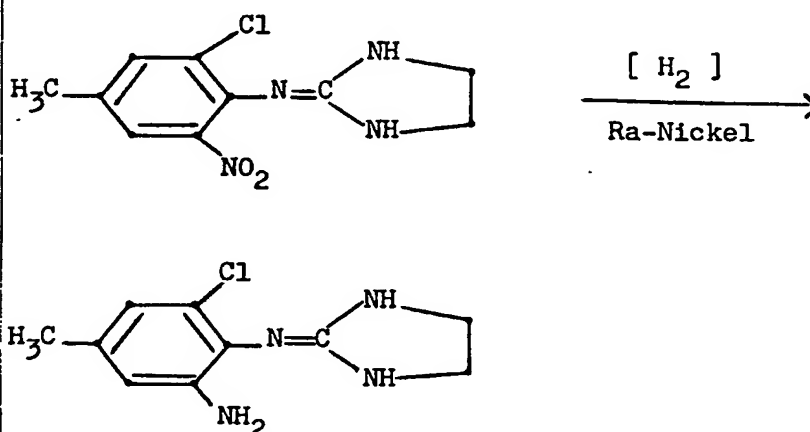


50 g 2-(2-Chlor-4-methyl-phenyl-imino)-imidazolidin-nitrat (0,183 Mol) werden unter guter Rührung und gelinder Eiskühlung langsam innerhalb von 2 Stunden bei 5 bis 10°C zu 70 ml konz. H₂SO₄ gegeben. Man rührt die schwarze Lösung 1 Stunde bei 5°C nach, und zersetzt anschließend mit Eis. Nach Alkalisieren mit 5 N NaOH und Isolation wird die Rohbase aus CH₃OH umkristallisiert. Nach Absaugen befindet sich das ortho-nitrierte Imidazolidin in der Mutterlauge. Hierauf wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand über eine Kieselgel-säure eluiert (Fließmittel: Methanol 20, Aceton 10, Chloroform 50). Die dünnschichtchromatographisch einheitlichen Fraktionen werden vereinigt, im Vakuum eingengt und der feste Rückstand getrocknet; an Ausbeute erhält man 0,4 g entsprechend 0,86 % der Theorie, Fp.: 198°C; R_F-Wert: 0,7 im Fließmittel Benzol 50, Dioxan 40, Äthanol 5 konz NH₄/H 5; Träger: Kieselgel G, Sichtbarmachung UV-Licht und Kaliumjodplatinat.

- 13 -

Beispiel 7

2-(2-Amino-6-chlor-4-methyl-phenyl-imino)-imidazolidin-base



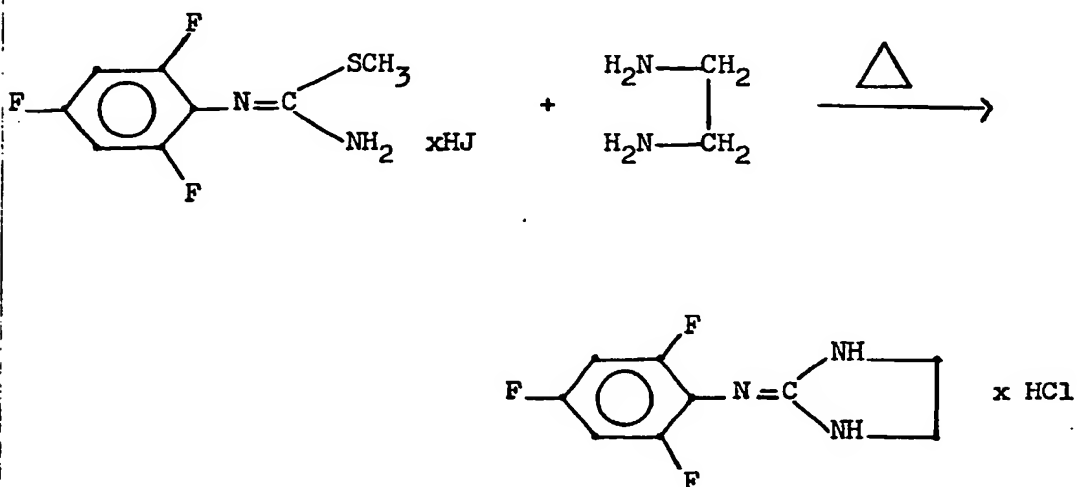
3,05 g 2-(2-Chlor-4-methyl-6-nitro-phenyl-imino)-imidazolidin-base (0,012 Mol) werden im Schüttelautoklaven unter Normaldruck bei 25° bis 30°C unter Zusatz von Ra-Nickel im Lösungsmittelgemisch Methanol/Tetrahydrofuran (1 : 1) bis zur theoretischen H₂-Aufnahme hydriert. Hierauf wird der Katalysator abgesaugt und die organische Phase im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz eingeeengt. Man erhält 2,6 g ölige Substanz entsprechend einer Ausbeute von 96,5 % der Theorie; R_F-Wert 0,3 im Fließmittel Benzol 50, Dioxan 40, Äthanol 5, konz. NH₄OH 5;

Träger: Kieselgel G; Sichtbarmachung UV-Licht und Kaliumjodplatinat.

909834/0249

Beispiel 8

2-(2,4,6-Trifluor-phenylimino)-imidazolidin-hydrochlorid



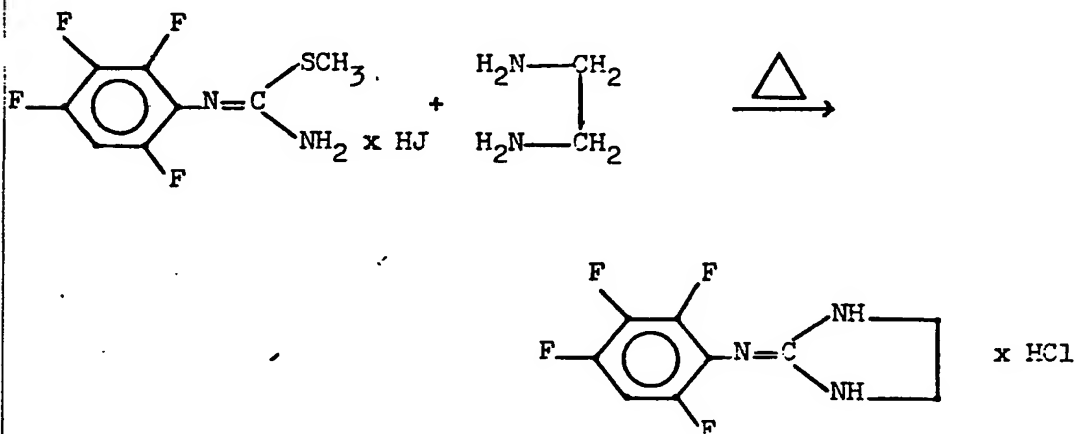
17,4 g N-(2,4,6-Trifluorphenyl)-S-methyl-isothiuronium-jodid (0,05 Mol) werden zusammen mit 5 ml Äthylendiamin (150 %) in 80 ml n-Butanol 5 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Hierauf wird im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in einer Mischung aus 2 N Salzsäure und Wasser gelöst und die Lösung mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden verworfen. Die salzsaure Lösung wird dann mit 2 N Natronlauge alkalisiert und die ausgefallene feste Imidazolidinbase isoliert. Fp.: 148-150°C. Zur Salzherstellung löst man die Base in wenig Methanol, filtriert die Lösung und versetzt mit ätherischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Nach dem Anfällen mit Äther kristallisiert das weiße Salz aus. Es wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet.

- 15 -

Ausbeute: 4,55 g entsprechend 36,16 % der Theorie. Fp.: 260-261°C
 R_F -Wert: 0,6 im Fließmittel 50 Benzol, 40 Dioxan, 5 konz.
 Ammoniak, 5 Äthanol; Träger: Kieselgel G mit Leuchtpigment ZS;
 Sichtbarmachung: UV-Licht und Kaliumjodplatinat.

Beispiel 9

2-(2,3,4,6-Tetrafluor-phenylimino)-imidazolidin-hydrochlorid



10,32 g N-(2,3,4,6-Tetrafluorphenyl)-S-methyl-isothiuronium-jodid (0,028 Mol) werden zusammen mit 2,8 ml Äthylendiamin (150 %) in 45 ml n-Butanol 5 Stunden lang unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Hierauf wird im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in einer Mischung aus 2 N Salzsäure und Wasser gelöst und die Lösung mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden verworfen. Die salzsaure Lösung wird sodann mit 2 N Natronlauge alkaliisiert und die ausgefallene feste Imidazolidinbase isoliert. Fp.: 167 - 168 °C. Zur Salzherstellung löst man die Base in wenig Methanol, filtriert die Lösung und versetzt mit ätherischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Nach dem Anfällen mit Äther kristallisiert das weiße Salz aus. Es wird abgesaugt, mit Äther

- 16 -

gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3,7 g entsprechend 48,67 % der Theorie. Fp.: 236-237°C.

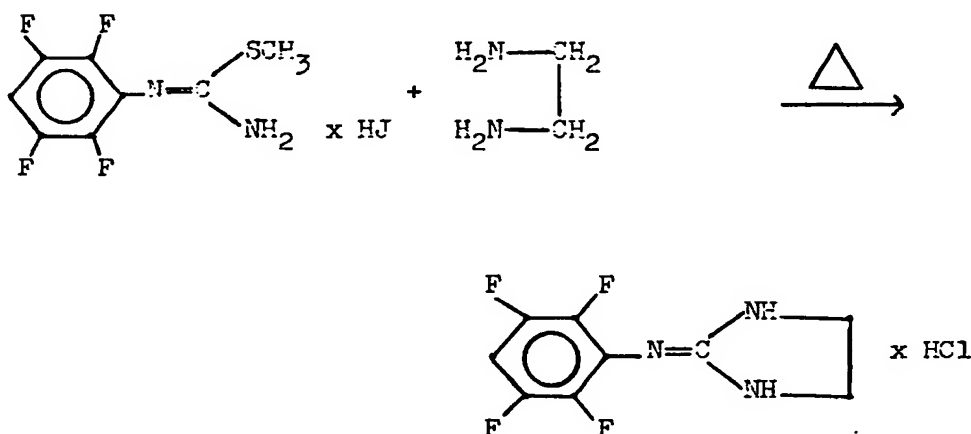
R_F-Wert: 0,7 in Fließmittel 50 Benzol, 40 Diexan, 5 konz.

Ammoniak, 5 Äthanol. Träger: Kieselgel G mit Leuchtpigment ZS.

Sichtbarmachung: UV-Licht und Kaliumjodplatinat.

Beispiel 10

2-(2,3,5,6-Tetrafluor-phenylimino)-imidazolidin-hydrochlorid



14,64 g N-(2,3,5,6-Tetrafluorphenyl)-S-methyl-isothiuronium-jodid (0,04 Mol) werden zusammen mit 4 ml Äthylendiamin (150%) in 64 ml n-Butanol 5 Stunden lang unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Hierauf wird im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in einer Mischung aus 2 N Salzsäure und Wasser gelöst und die Lösung mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden verworfen. Die salzsaure Lösung wird sodann mit 2 N Natronlauge alkalisiert und die ausgefallene feste Imidazolidinbase isoliert. Fp.: 147 - 148°C. Zur Salzherstellung löst man die Base in wenig Methanol, filtriert die Lösung und versetzt die ätherische Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Nach dem Anfüllen mit Äther kristallisiert das weiße Salz aus. Es wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 6,8 g entsprechend 63,05 %

909834/0249

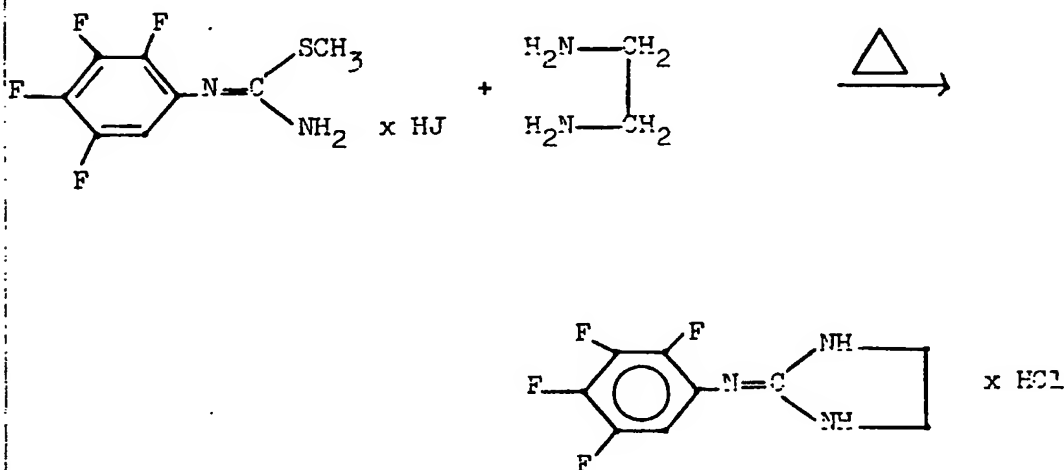
ORIGINAL INSPECTED

-17-

der Theorie. Fp.: 310 - 311°C. R_F -Wert: 0,7 im Fließmittel 50 Benzol, 40 Dioksan, 5 konz. Ammoniak, 5 Äthanol, Träger: Kieselgel G mit Leuchtpigment ZS. Sichtbarmachung: UV-Licht und Kaliumjodplatinat.

Beispiel 11

2-(2,3,4,5-Tetrafluor-phenylimino)-imidazolidin-hydrochlorid



9,34 g N-(2,3,4,5-Tetrafluorphenyl)-S-methyl-isothiuronium-jodid (0,0255 Mol) werden zusammen mit 2,6 ml Äthylendiamin (150 %) in 40 ml n-Butanol 4 Stunden lang unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Hierauf wird im Vakuum das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in einer Mischung aus 2 N Salzsäure und Wasser gelöst und die Lösung mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden verworfen. Die salzsaure Lösung wird sodann mit 2 N Natronlauge alkalisiert und die ausgefallene feste Imidazolidinbase isoliert. Fp.: 141- 143°C. Zur Salzbildung löst man die Base in Äther, filtriert die Lösung und versetzt mit ätherischer Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion. Das dabei anfallende weiße Salz wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 3,35 g entsprechend 48,73 % der Theorie. Fp.: 134 - 136°C.

909834/0249

BAD ORIGINAL

R_F-Wert: 0,5 im Fließmittel 50 Benzol, 40 Diolan, 5 konz. Ammoniak, 5 Äthanol, Sichtbarmachung: UV-Licht und Kaliumjodplatinat. Träger: Kieselgel G mit Leuchtpigment Z3.

Formulierungsbeispiele

Beispiel A: Tabletten

Wirkstoff gemäß Erfindung	5 mg
Milchzucker	65 mg
Maisstärke	130 mg
sek. Calciumphosphat	40 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
	<hr/>
insgesamt	250 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Hilfsstoffe vermischt, intensiv mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke durchgeknetet und in üblicher Weise mit Hilfe des Siebes granuliert. Das Granulat wird mit dem Rest der Hilfsstoffe vermischt und zu Dragé-kernen von 250 mg Gewicht verpreßt, die dann in üblicher Weise mit Hilfe von Zucker, Talkum und Gummi arabicum dragiert werden.

Beispiel B: Ampullen

Wirkstoff gemäß Erfindung	1,0 mg
Natriumchlorid	19,0 mg
dest. Wasser	ad 2,0 ml

909834/0249

BAS ORIGINAL

- 12 -

Herstellung:

Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen abgefüllt.

Beispiel C: Tropfen

Wirkstoff gemäß Erfindung		0,02 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester		0,07 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester		0,03 g
entmineralisiertes Wasser	ad	100 ml

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.